

27 Mar

PCT/JP 03/14420

19.12.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 1 月 1 3 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 3 0 1 2 8  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 2 - 3 3 0 1 2 8 ]

出 願 人  
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

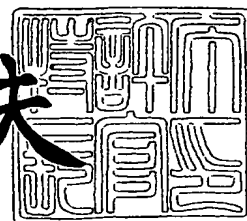
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

RECEIVED  
12 FEB 2004  
WIPO PCT

2 0 0 4 年 1 月 2 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 0 3 7 8 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4924

【提出日】 平成14年11月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D477/02

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

    【氏名】 西野 敬太

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

    【氏名】 古賀 照義

【特許出願人】

    【識別番号】 000000941

    【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

    【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005027

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

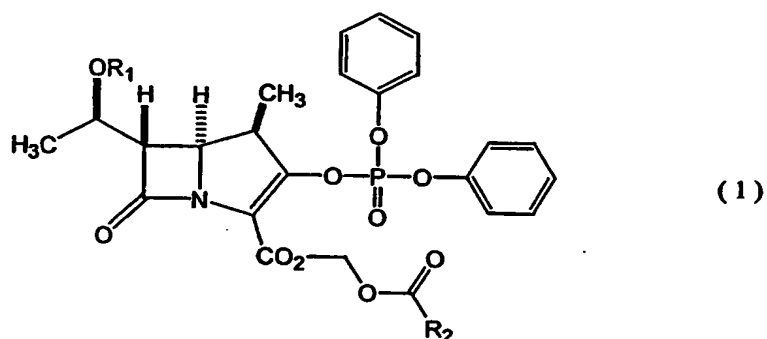
【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口投与用カルバペネム化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) :

【化 1】



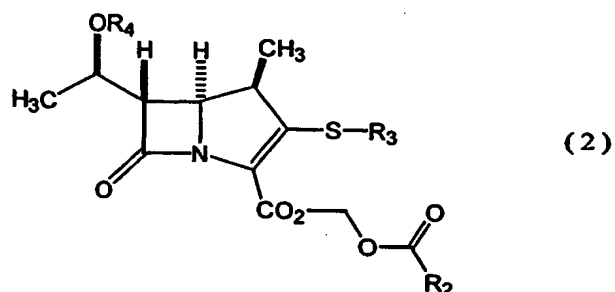
(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示し、R<sub>2</sub>は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す) で表わされる化合物と、一般式 (3) :

【化 2】



(式中、R<sub>3</sub>は有機基を示す) で表わされるチオール化合物を塩基の存在下に反応させ、必要に応じて保護基 R<sub>1</sub>を脱保護することを特徴とする、一般式 (2) :

【化 3】

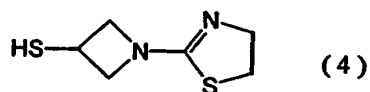


(式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は前記と同じ意味を示し、R<sub>4</sub>は水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示す) で表わされる化合物の製造方法。

【請求項 2】 R<sub>2</sub>が *tert*-ブチル基である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】 R<sub>3</sub>が式 (4) :

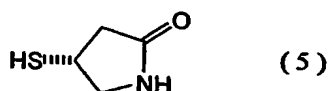
【化 4】



で示されるチオール化合物のチオール残基である請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】 R<sub>3</sub>が式 (5) :

【化 5】



で示されるチオール化合物のチオール残基である請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は経口投与用 1 β-メチルカルバペネム化合物の効率的かつ極めて有用な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

1 β-メチルカルバペネム化合物は広範囲の病原菌に対して優れた抗菌作用を示し、かつ生体内での安定性にも優れていることから最も注目されている抗菌剤のひとつである。そのため、近年、経口投与用薬剤の研究開発が精力的に進められている。経口投与用 1 β-メチルカルバペネム化合物の製造方法としては、現在、以下のような方法が一般的に用いられている。

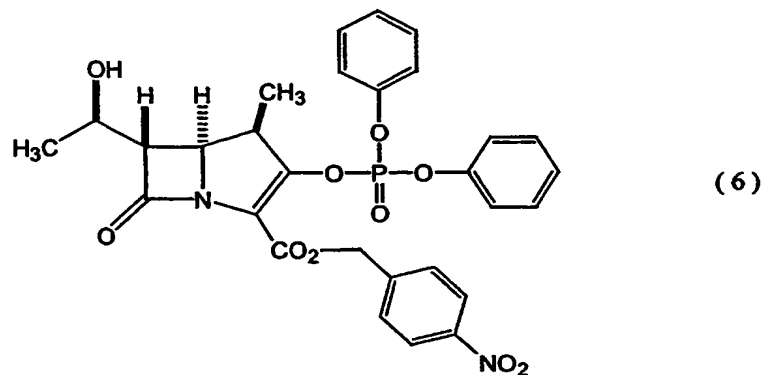
【0003】

例えば、特開平 8-53453 号公報 (特許文献 1) や、ザ・ジャーナル・オブ・アンチビオティクス (J. Antibiot.)、429~439 頁、1

997年（非特許文献1）に記載されているように、式（6）：

【0004】

【化6】

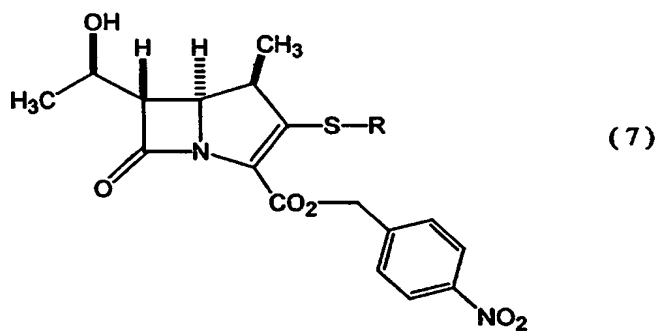


【0005】

で表わされる化合物を各種チオール化合物（R-SH）と反応させて、式（7）：

【0006】

【化7】

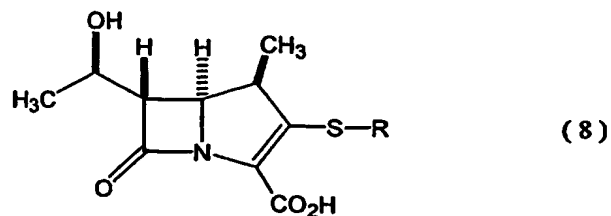


【0007】

（式中、Rはチオール残基を示す）で表わされる化合物を合成し、例えば加水素分解反応や、亜鉛末による還元反応により保護基であるp-ニトロベンジル基を除去し、式（8）：

【0008】

【化8】

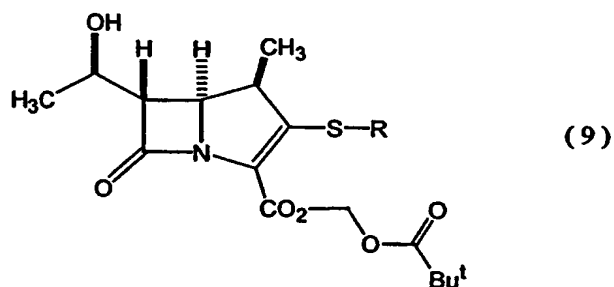


【0009】

(式中、Rはチオール残基を示す) で表わされる化合物に変換し、さらに得られた化合物(8)のカルボン酸部位を例えばピバロイルオキシメチル化することにより、式(9)：

【0010】

【化9】



【0011】

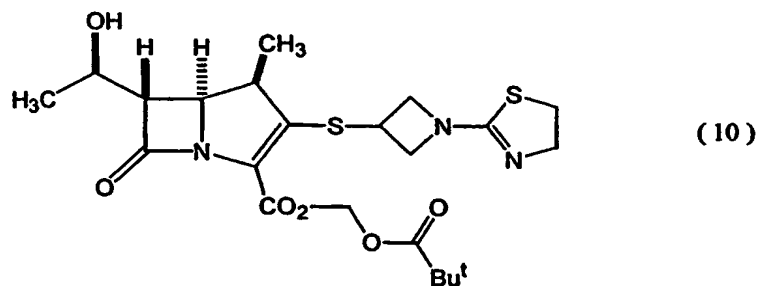
(式中、Rはチオール残基を示す) で表わされる化合物を製造する方法である。

【0012】

上記式(9)で表される化合物としては、例えば、前記特許文献1および特開平10-195076号公報(特許文献2)には、式(10)：

【0013】

## 【化10】



## 【0014】

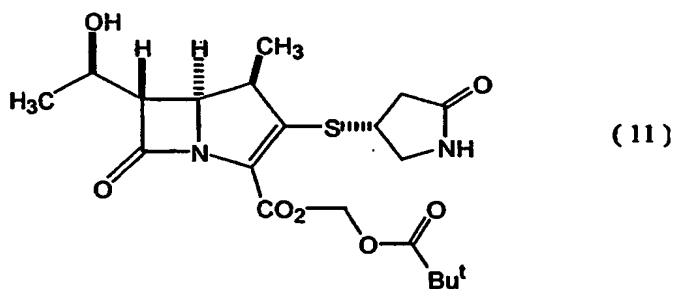
で示される化合物が記載されており、

また、前記非特許文献1および特開平10-130270号公報（特許文献3）

には、式（11）：

## 【0015】

## 【化11】



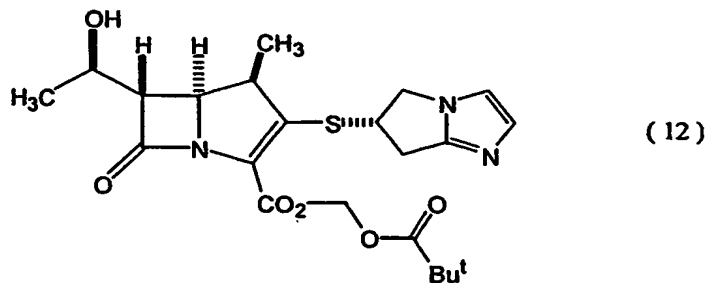
## 【0016】

で示される化合物が記載されており、

さらに、特開平10-152491号公報（特許文献4）には、式（12）：

## 【0017】

## 【化12】



## 【0018】

で示される化合物が記載されているが、これらは全て上記方法にて合成されている。

【0019】

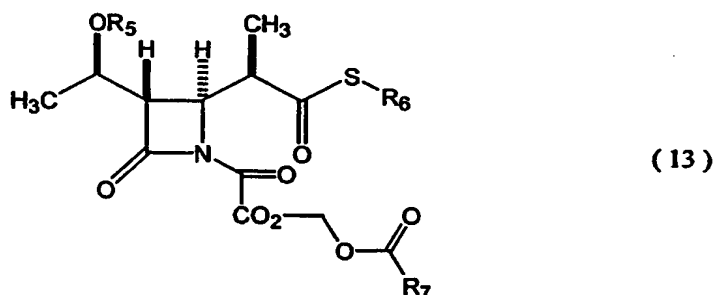
しかしながら、これらの製造方法では経口投与用 1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物を合成するのに、カルボン酸保護基の付け換えを必要とし、多段階の反応を経る必要があるため非効率的であり、また、最終物のチオール残基となる比較的高価なチオール化合物を合成初期段階で用いることから、製造コスト面で不利となり、問題となっていた。

【0020】

また、特開平 8-59663 号公報（特許文献 5）および特開 2000-344774 号公報（特許文献 6）には、式（13）：

【0021】

【化 13】



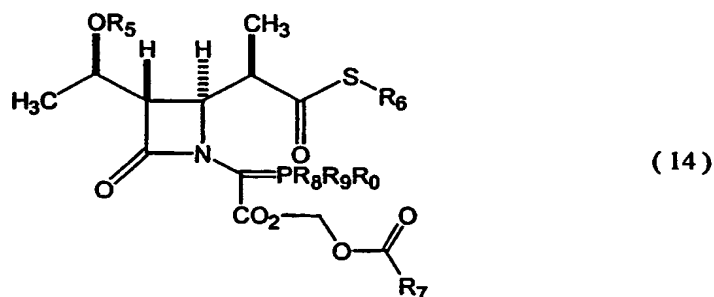
【0022】

（式中、R<sub>5</sub>は水酸基保護基、R<sub>6</sub>は生成物である 1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物中に含まれるチオール残基、R<sub>7</sub>は有機基を示す）で表わされる化合物から、式（14）：

【0023】



## 【化14】

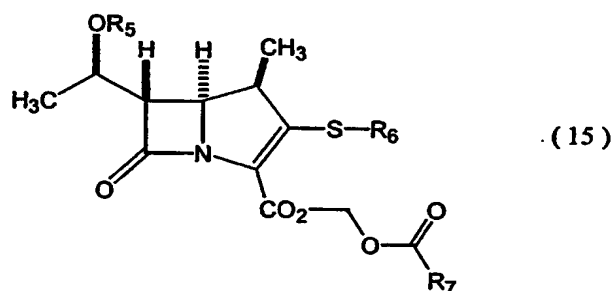


## 【0024】

(式中、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ は前記と同じ意味を示し、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_0$ は全て炭素数1～4の低級アルコキシ基であるか、あるいはひとつが炭素数1～4のアルキル基で残りふたつが炭素数1～4の低級アルコキシ基を示す)で表わされる化合物を合成し、これを環化させることにより、式(15)：

## 【0025】

## 【化15】



## 【0026】

(式中、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ は前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を製造する方法が記載されている。

## 【0027】

しかしながら、本製造方法においても先述と同様に、最終物のチオール残基となる比較的高価なチオール化合物を合成初期段階で用いることから製造コスト面で不利であり問題となっていた。

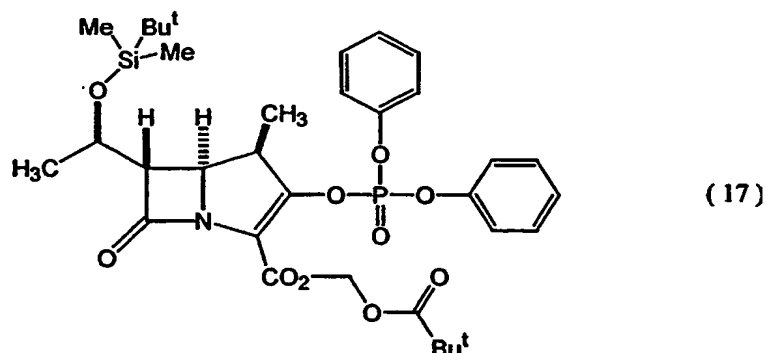
## 【0028】

また、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Che

m)、第61巻、7889～7894頁(非特許文献2)および特開平5-279367号公報(特許文献7)には、式(17)：

【0029】

【化16】



【0030】

で示される化合物が記載されており、該化合物を各種チオール化合物との反応及び水酸基の脱保護により1 $\beta$ -メチルカルバペネムに導くことが考え得る。しかしながら、上記化合物(17)においては、水酸基の保護基がtert-ブチルジメチルシリル基であるため、Protective Groups in Organic Synthesis (J Wiley & Sons, New York)、44～46頁に例示されているように、水酸基部位の脱保護には他の官能基に影響を及ぼすような反応試剤を使用する必要があり、収率等の点で問題がある。本発明者らは脱保護の方法を種々検討したが、容易かつ効率の良い脱保護を行うことは困難であった。

【0031】

以上のような状況の中、経口投与用1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物の効率的就製造コスト面で有利な製造方法の開発が望まれていた。

【0032】

【特許文献1】

特開平8-53453号公報

【0033】

【特許文献2】

特開平 10-195076 号公報

【0034】

【特許文献 3】

特開平 10-130270 号公報

【0035】

【特許文献 4】

特開平 10-152491 号公報

【0036】

【特許文献 5】

特開平 8-59663 号公報

【0037】

【特許文献 6】

特開 2000-344774 号公報

【0038】

【特許文献 7】

特開平 5-279367 号公報

【0039】

【非特許文献 1】

ザ・ジャーナル・オブ・アンチビオティクス (J. Antibiot.)、4  
29~439 頁、1997 年

【0040】

【非特許文献 2】

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem)、第  
61 巻、7889~7894 頁

【0041】

【発明が解決しようとする課題】

上記現状を鑑み、本発明者らは経口投与用 1 $\beta$ -メチルカルバペネム合成において最終段階にて一段でチオール化合物が導入できるような製造方法の開発に関して鋭意検討した結果、本発明に至った。

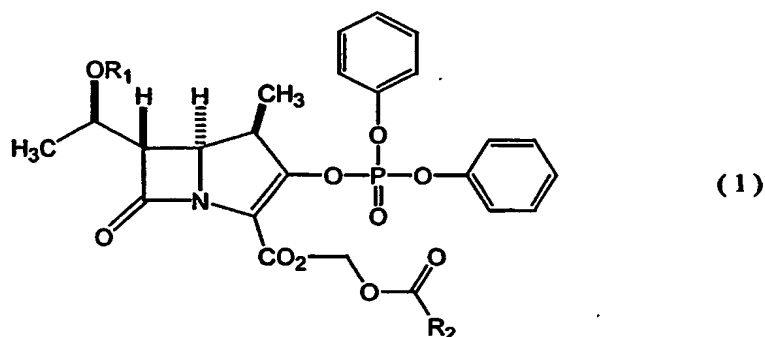
【0042】

【課題を解決するための手段】

即ち、本発明は、一般式（1）：

【0043】

【化17】



【0044】

（式中、 $R_1$ は水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示し、 $R_2$ は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す）で表わされる化合物と、一般式（3）：

【0045】

【化18】

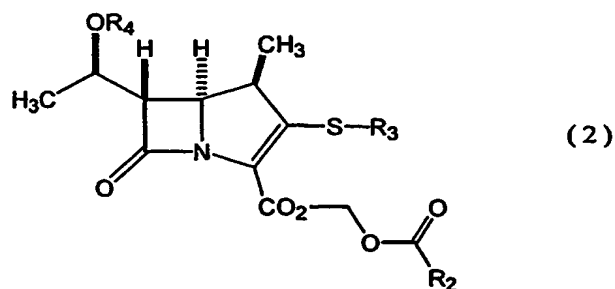


【0046】

（式中、 $R_3$ は有機基を示す）で表わされるチオール化合物を塩基の存在下に反応させ、必要に応じて保護基 $R_1$ を脱保護することを特徴とする、一般式（2）：

【0047】

## 【化19】



## 【0048】

(式中、 $R_2$ 、 $R_3$ は前記と同じ意味を示し、 $R_4$ は水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示す)で表わされる化合物の製造方法である。

## 【0049】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳細に説明する。

まず、各化合物における置換基について説明する。置換基 $R_1$ は水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示す。置換基 $R_1$ が水素原子である場合には、置換基 $R_4$ が水素原子である化合物(2)が得られる。一方、置換基 $R_1$ がトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基である化合物(1)からは、置換基 $R_4$ が該置換基 $R_1$ である化合物(2)が生成する。この場合、生成物として得られる置換基 $R_4$ を持つ化合物(2)は、従来知られている前記式(17)で表わされる化合物とは異なり、容易に水酸基を脱保護することが可能であり、置換基 $R_4$ が水素原子である化合物(2)を得ることができる。置換基 $R_1$ は、生成物として得られる化合物(2)の脱保護反応に対して、化合物中の他の官能基部分を極力分解させることなく、穏和な反応条件にて除去できるものとして選定されている。脱保護を容易なものとするため、置換基 $R_1$ が水酸基保護基である場合には、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基である必要があり、トリメチルシリル基が特に好ましい。

## 【0050】

置換基 $R_2$ は最終的に経口投与用1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物として開発されうる化合物中のカルボン酸エステル残基のアルカノイルオキシメチル基部位

に含まれてくるものであり、炭素数 1～10 のアルキル基または炭素数 3～10 のシクロアルキル基を示す。かかるアルキル基の例としてはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ノルマルオクチル基、ノルマルデカニル基等が挙げられる。また、シクロアルキル基の例としてはシクロプロピル基、シクロヘキシル基、1-または4-メチルシクロヘキシル基等が挙げられる。なかでも経口投与用カルバペネム化合物の開発でよく使用される、tert-ブチル基が特に好ましい。

## 【0051】

置換基  $R_3$  は有機基を示すが、最終的に経口投与用 1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物として開発されうる化合物中のチオール残基に含まれてくるものが好ましく、さらに好ましくは、一般式 (3) :

## 【0052】

## 【化20】

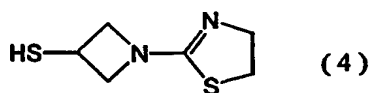


## 【0053】

(式中、 $R_3$  は有機基を示す) で表わされるチオール化合物として、次式 (4) :

## 【0054】

## 【化21】

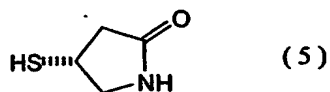


## 【0055】

で示される、特開平 8-53453 公報に記載の化合物、又は、次式 (5) :

## 【0056】

## 【化 2 2】



## 【0057】

で示される、ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiot.)、429～439頁、1997年に記載の化合物である。

## 【0058】

置換基  $R_4$  は、水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示し、上述したように、置換基  $R_4$  がトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基である場合には、必要に応じ、脱保護を行うことにより、容易に経口投与用  $\beta$ -メチルカルバペネム化合物を得ることができる。

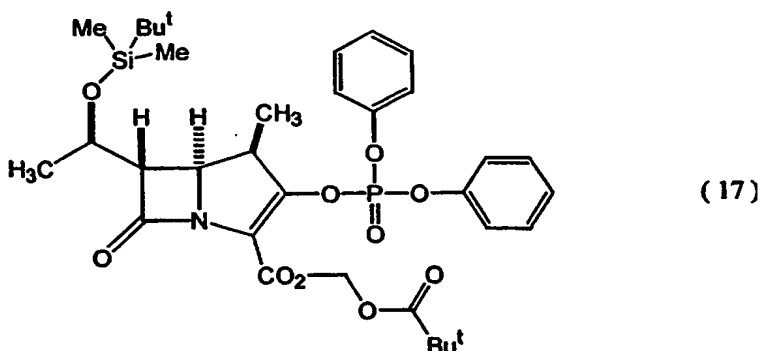
## 【0059】

次に本発明の製造方法について説明する。

本発明において使用される出発原料の前記式 (1) で表わされる化合物は、下記式 (17) :

## 【0060】

## 【化 2 3】



## 【0061】

(式中、Rは置換基を有してもよいアリール基またはヘテロアリール基を示す) で表わされる化合物から容易に誘導でき、その一例は、後記参考例 1～3 として詳細に記載した。なお、上記式 (17) で表される化合物は、ケミカル・アンド

・ファーマシューティカル・ブルティン (Chem. Pharm. Bull.)  
、42巻、1381～1387頁、1994年の記載に従い、容易に調製可能である。

#### 【0062】

上記化合物(1)を、前記式(3)で表されるチオール化合物と塩基の存在下に反応させることにより、前記式(2)で表される1 $\beta$ -メチルカルバベネム化合物が得られる。

#### 【0063】

該反応は化合物(1)を分解させないような不活性溶媒を用いて行われ、特に限定はされないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒等が不活性溶媒の例として挙げられる。反応速度の点から、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリルが特に好ましい。

#### 【0064】

反応に使用されるチオール化合物(3)の量は、化合物(1)に対して、1.0倍モル量以上必要であり、好ましくは1.1～3.0倍モル量である。

#### 【0065】

また、使用される塩基としては、有機アミン類やアルカリ金属塩等が挙げられる。有機アミン類としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)、モルホリン等が例示され、その使用量は化合物(1)に対し1.0倍モル量以上は必要であり、1.1～3.0倍モル量が好ましい。

#### 【0066】

また、アルカリ金属塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムの如き炭酸アルカリ塩、および重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムの如き重炭酸アルカリ塩等が例示され、その使用量は化合物(3)に対し、炭酸アルカリ塩使用時には0.5倍モル量以上が必要であり、重炭酸アルカリ塩使用時には1.



0 倍モル量以上が必要であるが、共に 1. 1 ~ 2. 0 倍モル量が好ましい。

#### 【0067】

上記反応は通常 -78 ~ 60℃ で実施されるが、反応物、生成物の分解抑制の理由から -40 ~ 40℃ で行うのが好ましい。また、反応時間は通常 5 分 ~ 40 時間であるが、上記理由から 1 ~ 30 時間であることが好ましい。また、当然のことではあるが、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) といった分析的手段により該反応の経時変化を知ることができる。

#### 【0068】

反応後の混合物から、通常有機反応においてしばしば用いられる pH 調節、抽出、分液、洗浄、濃縮、精製などの操作を経て目的化合物 (2) を単離することができる。

#### 【0069】

化合物 (1) の置換基  $R_1$  が水素原子である場合には、上記反応にて、置換基  $R_4$  が水素原子である化合物 (2) が得られ、直接、経口投与用 1  $\beta$ -メチルカルバペネム化合物を合成することができる。一方、置換基  $R_1$  がトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基である場合には、それぞれ置換基  $R_4$  が置換基  $R_1$  である化合物 (2) へと誘導される。置換基  $R_1$  が上記の水酸基保護基である場合には、置換基  $R_1$  は容易に離脱できる置換基として選定されているため、反応後の混合物から抽出、洗浄などの操作にて pH 調節を行う際、酸性条件とすることで水酸基部位の脱保護を同時に行うことができ、置換基  $R_4$  がトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基である化合物 (2) から、容易に、置換基  $R_4$  が水素原子である化合物 (2) へと変換され、経口投与用 1  $\beta$ -メチルカルバペネム化合物を取得することができる。

#### 【0070】

上記で使用される酸性条件は pH が 7 以下の条件であれば特に制限はないが、pH 2 ~ 6 であることが好ましく、該 pH にて該置換基が極めて容易に離脱される。

#### 【0071】

また、置換基R<sub>4</sub>がトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基である場合、一旦取り出してから、別途脱保護を行ってもよく、この場合の脱保護方法としては、上記方法に加えて、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (J Wiley & Sons, New York)、39～50頁に記載されているような一般的なシリル保護基の脱保護条件を採用することができる。

#### 【0072】

本発明により、式(4)および(5)で示されるチオール化合物から、それぞれ式(10)および(11)で示される経口投与用1 $\beta$ -メチルカルバベネム化合物が、短段階にて効率的かつ容易に合成される。

#### 【0073】

##### 【実施例】

以下に実施例および参考例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの記載によって何ら限定されるものではない。なお、以下の実施例および参考例で用いた略号の意味は次のとおりである。

Me:メチル基

But:tert-ブチル基

TMS:トリメチルシリル基

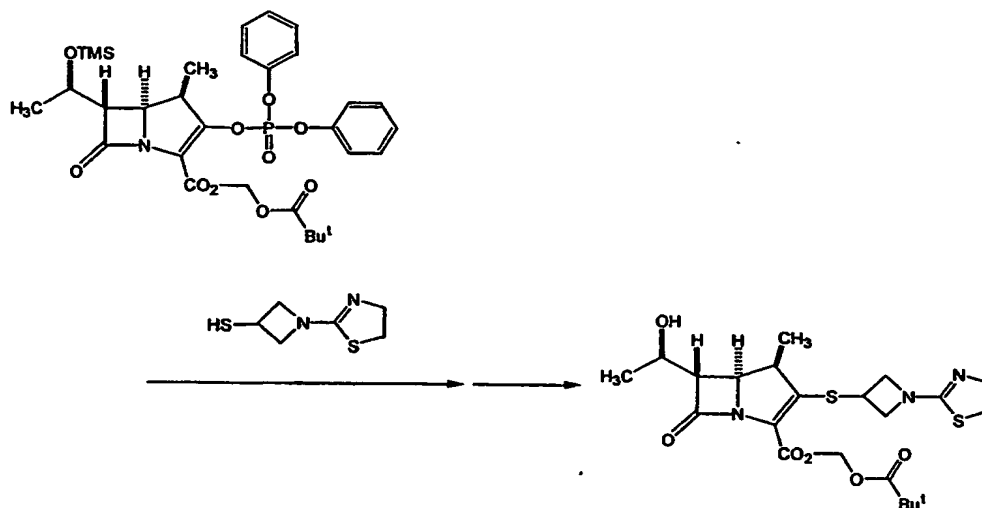
TES:トリエチルシリル基

#### 【0074】

(実施例1) ピパロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル]チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートの製造

#### 【0075】

## 【化 2 4】

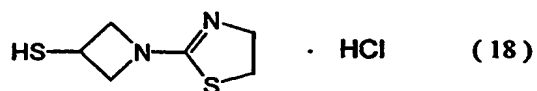


## 【0076】

参考例 2 にて合成した (4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [ (1 R) - 1 - トリメチルシリロキシエチル ] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 0 ] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルを含む黄色油状残渣をアセトニトリル 15 ml に溶解させ、式 (18) :

## 【0077】

## 【化 2 5】



## 【0078】

で示される化合物 1.10 g (5.1 mmol) を添加し、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン 1.8 ml (10.3 mmol) を滴下後、同温度にて 1.9 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、酢酸エチル 40 ml および水 100 ml を添加し、重炭酸カリウム水、重曹水により洗浄した。得られた酢酸エチル溶液にクエン酸水を加えて酸性とし水層に抽出した後、酢酸エチル 50 ml および重炭酸カリウムを添加して再度酢酸エチル層へと抽出した。本溶液を重量が 12 g となるまで溶媒を留去し、これにヘプタン 25 ml 添加すると結晶が析出し

た。これをろ別、洗浄することにより標記化合物を含む白色結晶1.87gを得た。

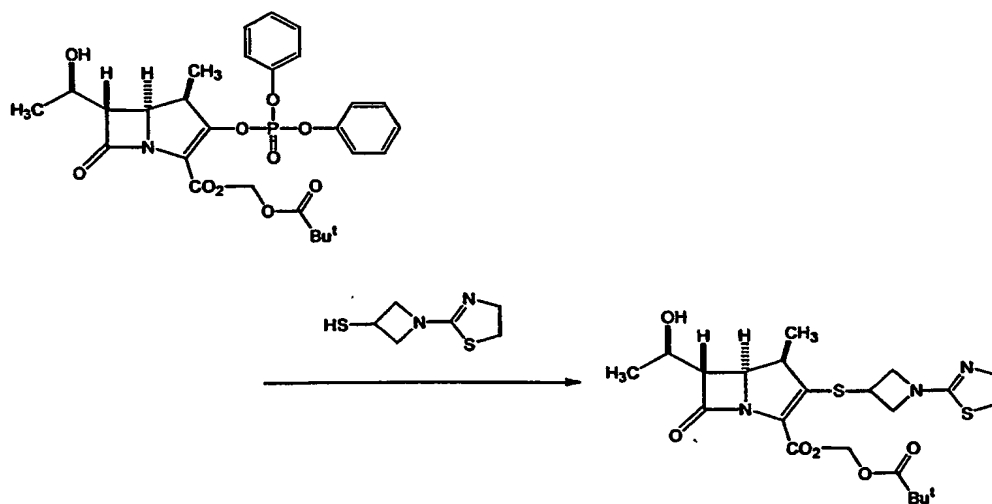
NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.23 (9H, s)、1.23 (3H, d, J=7.1)、1.34 (3H, d, J=6.4 Hz)、3.13~3.21 (1H, m)、3.23 (1H, dd, J=2.7, 6.8 Hz)、3.37 (2H, t, J=7.6 Hz)、3.94~4.03 (4H, m)、4.10~4.26 (3H, m)、4.36~4.42 (2H, m)、5.84 (1H, d, J=5.5 Hz)、5.97 (1H, d, J=5.5 Hz)

### 【0079】

(実施例2) ピバロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートの製造

### 【0080】

#### 【化26】



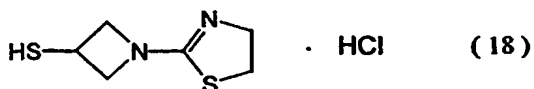
### 【0081】

参考例3と同様にして合成し、精製した(4R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-ジフェニルホスホリロキシ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルを含む油状残渣0.32gをアセトニトリル1m

1 に溶解させ、式 (18) :

【0082】

【化27】



【0083】

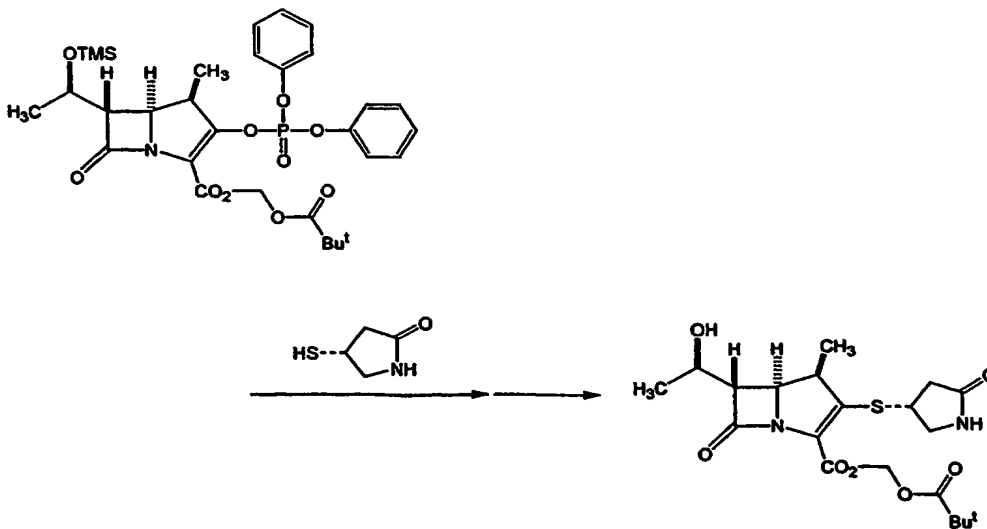
で示される化合物 0.07 g (0.33 mmol) を添加し、 $-10^{\circ}\text{C}$  にてジイソプロピルエチルアミン 0.09 g (0.70 mmol) を滴下後、同温度にて 3 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル 20 ml および水 20 ml を添加し、クエン酸水を加えて水層へ抽出した後、酢酸エチル 20 ml および重炭酸カリウムを添加して再度酢酸エチル層へと抽出した。本溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去し、NMR 分析により標記化合物の生成を確認した。

【0084】

(実施例 3) ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3R) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル] チオ - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート の製造

【0085】

【化28】

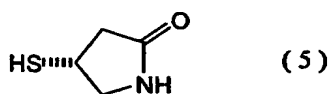


## 【0086】

参考例 2 と同様にして合成した (4R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1 - トリメチルシリロキシエチル ] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [ 3. 2. 0 ] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルを含む油状残渣をアセトニトリル 15 ml に溶解させ、式 (5) :

## 【0087】

## 【化 29】



## 【0088】

で示される化合物 0.57 g (4.9 mmol) を添加し、0 ~ 5℃にてジイソプロピルエチルアミン 0.79 g (6.1 mmol) を滴下後、同温度にて 70 分攪拌した。反応終了後、アセトニトリルを留去し、酢酸エチル 40 ml に溶解させ、重曹水にて数回洗浄することにより副生したジフェニルリン酸を除去した。得られた酢酸エチル溶液に水を添加後、1 N の塩酸水を pH 3 となるまで加えた。分液操作により得られた酢酸エチル溶液を重曹水、水で洗浄した後、本溶液を芒硝にて乾燥させ、さらに溶媒を留去し、アセトン 20 mL に溶解させた。これにトルエン 30 mL を添加して、アセトン溶媒を徐々に留去し、白濁溶液となるのを確認した。この白濁溶液を 0 ~ 5℃にて 1 時間攪拌し、ろ別、洗浄することにより白色結晶を得た。再度、アセトンに溶解させ、上記同様、トルエン添加及び溶媒留去、攪拌、ろ別、洗浄の操作を経ることにより、標記化合物を含む白色結晶 0.70 g を得た。

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.22 (9H, s)、1.27 (3H, d, J = 7.1)、1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz)、2.39 (1H, dd, J = 5.1, 17.1 Hz)、2.83 (1H, dd, J = 8.1, 17.1 Hz)、3.26 (1H, dd, J = 2.4, 6.8 Hz)、3.31 ~ 3.36 (1H, m)、3.84 (1H, dd, J = 8.1, 10.7 Hz)、4.01 ~ 4.

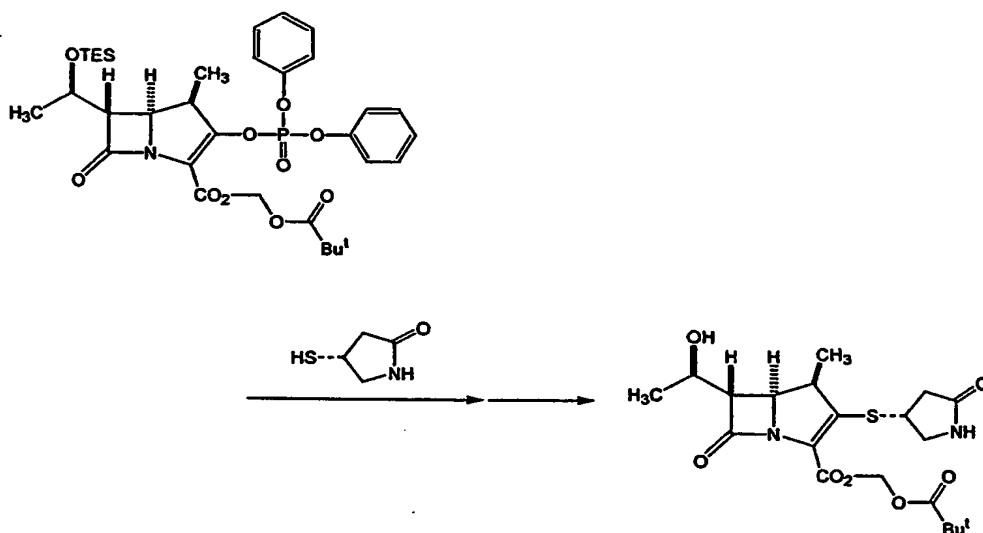
. 06 (1H, m)、4.22~4.28 (2H, m)、5.82 (1H, d, J=5.5 Hz)、5.96 (1H, d, J=5.5 Hz)

【0089】

(実施例4) ピバロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートの製造

【0090】

【化30】

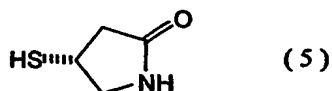


【0091】

参考例4と同様にして合成した(4R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-トリエチルシリロキシエチル]-3-ジフェニルホスホロキシ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルを含む油状残渣0.84gをアセトニトリル5mlに溶解させ、式(5)：

【0092】

【化31】



## 【0093】

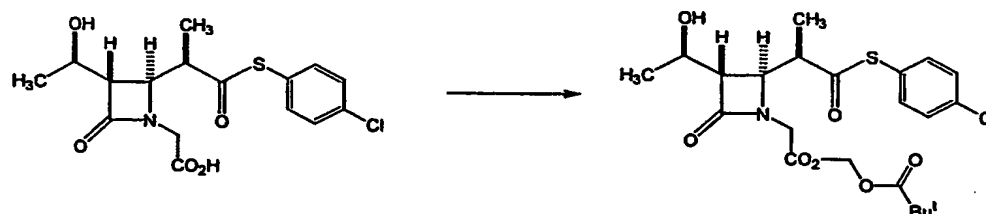
で示される化合物 0.12 g (1.0 mmol) を添加し、0～5℃にてジソプロピルエチルアミン 0.13 g (1.0 mmol) を滴下後、同温度にて3時間攪拌した。反応終了後、トルエン、水 20 ml ずつを添加し、1 N の塩酸水を pH 2 となるまで加えた。分液操作により得られたトルエン溶液を重曹水、水で洗浄した後、本溶液を芒硝にて乾燥させ、さらに溶媒を留去し、NMR 分析により標記化合物の生成を確認した。

## 【0094】

(参考例 1) (3S, 4S) - 4 - [ (1R) - 1 - (p-クロロフェニルチオカルボニル) エチル] - 3 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル - 2 - アゼチジノンの製造

## 【0095】

## 【化 32】



## 【0096】

(3S, 4S) - 1 - カルボキシメチル - 4 - [ (1R) - 1 - (p-クロロフェニルチオカルボニル) エチル] - 3 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン 8.18 g (22.0 mmol) をジメチルホルムアミド 18 ml に室温で溶解させ、塩化ピバロイルオキシメチル 5.5 ml (40.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム 5.75 g (40.3 mmol) を順次添加し、ジソプロピルエチルアミン 4.2 ml (25.3 mmol) を滴下した後、同温度で20時間攪拌した。反応液をトルエン 120 ml で希釈し、2.5%重曹水および水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を、芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣を室温でトルエン 60 ml に溶解し、ヘキサン 120 ml を添加すると結晶が析出した。これをろ別、洗浄することにより標記の白色結晶 9.46 g を得た (収率 92.7%)。



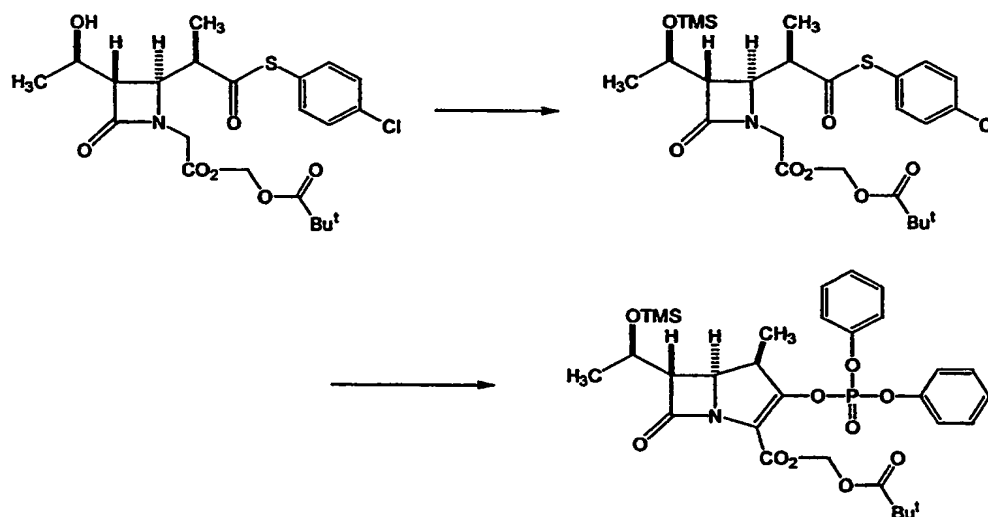
NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.19 (9H, s)、1.32~1.34 (6H, m)、3.11~3.18 (2H, m)、3.87 (1H, d,  $J=18.1$  Hz)、4.15 (1H, dd,  $J=2.4, 4.4$  Hz)、4.22~4.24 (1H, m)、4.35 (1H, d,  $J=18.1$  Hz)、5.76 (2H, s)、7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)、7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

## 【0097】

(参考例2) (4R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1 - トリメチルシリロキシエチル ] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造

## 【0098】

## 【化33】



## 【0099】

実施例1と同様にして合成した (3S, 4S) - 4 - [ (1R) - 1 - (p-クロロフェニルチオカルボニル) エチル ] - 3 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル - 2 - アゼチジノン 1.997 g (4.1 mmol) をトルエン 20 mL に溶解させ、室温にてトリエチルアミン 0.88 mL (6.4 mmol) を加え、塩化トリメチルシラン 0.78 mL (6.2 mmol) を滴下した後、同温度で15時間攪拌した。反応

液をトルエン 5 ml で希釈し、水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣 2.63 g にテトラヒドロフラン 22.5 ml を加えて溶解させ、 $-70^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、カリウム *tert*-ブトキシドを 0.956 g (8.5 mmol) 添加後、15 分攪拌した。次いで同温度でヨウ化メチル 0.26 mL (4.2 mmol) を添加し、 $-35^{\circ}\text{C}$  まで徐々に昇温しながら 25 分攪拌後、続けて  $-35^{\circ}\text{C}$  にて塩化ジフェニルリン酸 1.0 mL (4.9 mmol) を添加し、 $-9^{\circ}\text{C}$  まで徐々に昇温しながら 1.8 時間攪拌した。反応液をトルエン 20 ml で希釈し、氷冷下に 2.5% 重曹水および水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去して標記化合物を得た。

反応時の経時変化を追跡する手段として高速液体クロマトグラフィーにて分析を行ったが、反応液および得られた標記化合物をアセトニトリル/水/リン酸 = 700/300/1 で混合した溶離液に溶解させ分析を行ったところ、参考例 3 で述べる生成物と同じ保持時間に検出されたことから、水酸基保護基であるトリメチルシリル基が容易に脱保護されることを確認した。

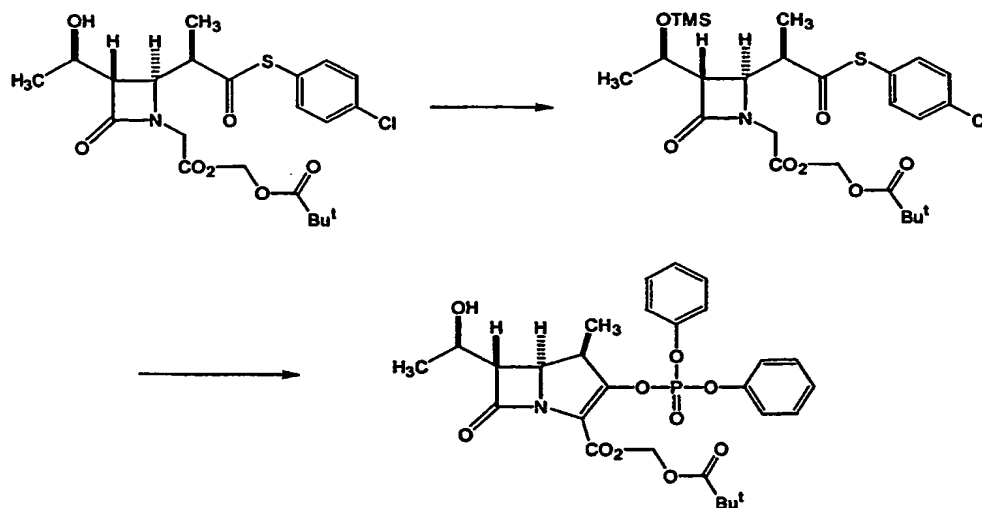
NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.11 (9H, s)、1.19~1.29 (15H, m)、3.24 (1H, dd,  $J=2.9, 6.6\text{ Hz}$ )、3.45~3.50 (1H, m)、4.07~4.19 (2H, m)、5.78 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ )、5.81 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ )、7.15~7.40 (12H, m)

#### 【0100】

(参考例 3) (4R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 3 - ジフェニルホスホリロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチル エステルの製造

#### 【0101】

## 【化34】



## 【0102】

参考例1と同様にして合成した(3S, 4S)-4-[(1R)-1-(p-クロロフェニルチオカルボニル)エチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン0.97g(2.0mmol)をトルエン5mlに溶解させ、室温にてトリエチルアミン0.50g(5.0mmol)を加え、塩化トリメチルシラン0.39g(3.6mmol)を滴下した後、同温度で15時間攪拌した。反応液をトルエンで希釈し、水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣にテトラヒドロフランとトルエンの体積比が1対2である混合溶媒15mlを加えて溶解させ、-25℃まで冷却し、カリウムtert-ブトキシドを0.475g(4.2mmol)添加後、1時間攪拌した。次いで同温度でヨウ化メチル0.30g(2.1mmol)を添加し、20分攪拌後、続けて塩化ジフェニルリン酸0.60g(2.2mmol)を添加し、2.5時間攪拌した。反応液を氷冷下に酢酸エチルと水を添加し、1N塩酸水にて混合溶液のpHを3として分離した酢酸エチル溶液を、重曹水および水で数回洗浄した後、芒硝により乾燥させ、溶媒を留去して標記化合物を得た。

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.18~1.20 (12H, m)、1.29 (3H, d, J=4.9 Hz)、3.28 (1H, dd, J=2.4, 6.3 Hz)、3.45~3.51 (1H, m)、4.17~4.21 (2H, m)、5.77

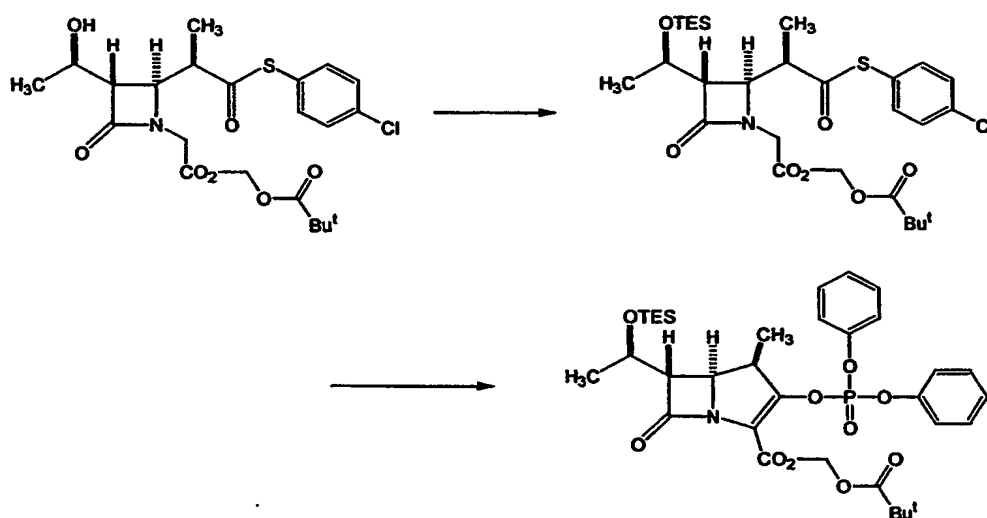
(1H, d, J=5.5 Hz)、5.81 (1H, d, J=5.5 Hz)、7.21~7.40 (12H, m)

## 【0103】

(参考例4) (4R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1 - トリエチルシリロキシエチル ] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造

## 【0104】

## 【化35】



## 【0105】

参考例1と同様にして合成した (3S, 4S) - 4 - [ (1R) - 1 - (p-クロロフェニルチオカルボニル) エチル ] - 3 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル - 2 - アゼチジノン 0.493 g (1.0 mmol) をトルエン 10 ml に溶解させ、室温にてトリエチルアミン 0.17 g (1.7 mmol) を加え、塩化トリエチルシラン 0.24 g (1.6 mmol) を滴下した後、同温度で 22 時間攪拌した。反応液をトルエン 10 ml で希釈し、水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣にテトラヒドロフラン 6 ml を加えて溶解させ、-25℃まで冷却し、カリウムtert-ブトキシドを 0.232 g (2.1 mmol) 添加後、60分攪拌した。次いで同温度で臭化ベン

ジル0.19 g (1.05 mmol) を添加し、20分攪拌後、続けて塩化ジフェニルリン酸0.30 g (1.1 mmol) を添加し、2時間攪拌した。反応液をトルエン50 mlで希釈し、氷冷下に2.5%重曹水および水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去して標記化合物を得た。

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 0.59~0.62 (6H, m)、0.94 (9H, t,  $J=8.1$  Hz)、1.19~1.28 (15H, m)、3.23 (1H, dd,  $J=2.9, 6.6$  Hz)、3.42~3.46 (1H, m)、4.13 (1H, dd,  $J=2.9, 10.3$  Hz)、4.18~4.23 (1H, m)、5.78 (1H, d,  $J=5.5$  Hz)、5.81 (1H, d,  $J=5.5$  Hz)、7.15~7.43 (12H, m)

【0106】

【発明の効果】

本発明により、近年活発に研究開発がなされている種々の経口投与用1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物の効率的な合成が可能となり、本発明は工業的に有用なものである。

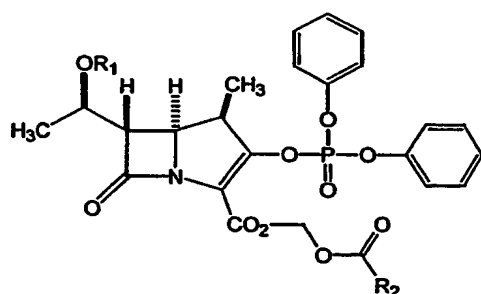
【書類名】 要約書

【要約】

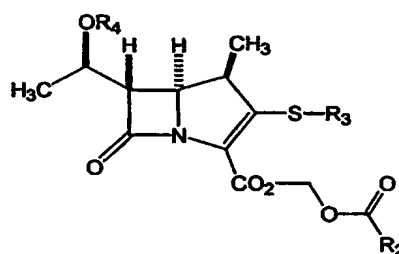
【課題】 経口投与用 1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物の効率的な製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (1) で表わされる  $\beta$ -ラクタム化合物を出発原料とし、塩基の存在下にチオール化合物 ( $R_3-SH$ ) と反応させ、必要に応じて保護基である  $R_1$  を脱保護することを特徴とする、一般式 (2) で表わされる 1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物の製造方法の提供。

【化 1】



(1)



(2)

(式中、 $R_1$ : 水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基、 $R_2$ : 炭素数 1 ~ 10 のアルキル基または炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基、 $R_3$ : 有機基、 $R_4$ : 水素原子、トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示す)

【選択図】 なし。

特願 2 0 0 2 - 3 3 0 1 2 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 9 4 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号

氏 名

鐘淵化学工業株式会社